

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-206842

(43) 公開日 平成6年(1994)7月26日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 C 43/23	C	7419-4H		
A 61 K 31/05		9283-4C		
31/085	A B X	9283-4C		
31/22		9283-4C		
31/34	A B S	7431-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2 書面 (全38頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平5-289715	(71) 出願人	000003311 中外製薬株式会社 東京都北区浮間5丁目5番1号
(22) 出願日	平成5年(1993)10月14日	(72) 発明者	田村 邦雄 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外 製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平4-321101	(72) 発明者	加藤 好章 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外 製薬株式会社内
(32) 優先日	平4(1992)10月16日	(72) 発明者	吉田 光孝 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外 製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (JP)		

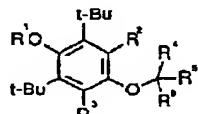
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-アルコキシ-2, 6-ジ-t-ブチルフェノール誘導体

(57) 【要約】

【構成】 一般式

有し、動脈硬化症、心筋梗塞等の治療剤として、有用である。



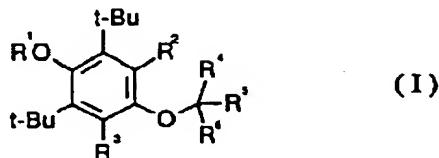
(式中、R¹は水素原子またはアシリル基を、R²は低級アルキル基を、R³は水素原子または低級アルキル基を、R⁴、R⁵、R⁶は同一でも異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基を示し、また、R²とR⁴は一緒になって5員環を形成してもよく、R⁵とR⁶は一緒になってシクロアルキル基、またはシクロアルキル基の環上の1つ以上の任意のメチレンが酸素原子や硫黄原子あるいはアルキル基で置換された窒素原子に置換された複素環基を形成してもよい。ただしR²とR⁴が一緒になって形成す環がベンゾフラン環のばあいはR⁶は存在しない)で示される化合物、およびその合成中間体。

【効果】 本発明の化合物は、選択性の高い抗酸化作用を

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(I)

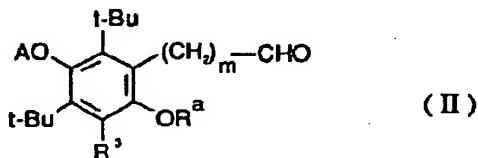
【化1】



(式中、R¹は水素原子またはアシル基を、R²は低級アルキル基を、R³は水素原子または低級アルキル基を、R⁴、R⁵、R⁶は同一でも異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基を示し、また、R²とR⁴は一緒になって5員環を形成してもよく、R⁵とR⁶は一緒になってシクロアルキル基、またはシクロアルキル基の環上の1つ以上の任意のメチレンが酸素原子や硫黄原子あるいはアルキル基で置換された窒素原子に置換された複素環基を形成してもよい。ただしR²とR¹が一緒になって形成する環がベンゾフラン環のばあいはR⁶は存在しない)で示される化合物。

【請求項2】一般式(II)

【化2】



(式中、R³は前記と同じ意味を示し、Aは保護基を示し、R²は水素原子または低級アルキル基を示し、mは0または1の整数を示す)で示される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、LDLの酸化的変性を防ぐ化合物、さらに詳しくは、動脈硬化症、心筋梗塞等の治療剤として有用な化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】粥状動脈硬化症は狭心症、心筋梗塞、脳卒中等の虚血性疾患の主要な原因である。この粥状動脈硬化症の発症、進展機序に、生体内での反応によって修飾をうけたLDL(変性LDL、変性Low Density Lipoprotein)がスカベンジャー受容体などを介してマクロファージ細胞内に無秩序に取り込まれコレステロールの過剰な蓄積をおこす、というスカベンジャー経路などによるマクロファージ泡沫化現象が深く関わっている。

【0003】LDLの修飾は内皮細胞、平滑筋細胞、マクロファージなどによっておこり、スカベンジャー経路などによってマクロファージに取り込まれるようにな

る。またこれらの細胞によるLDLの修飾は、Cu²⁺によるLDLの酸化的変性と類似していることが知られている。

【0004】LDLはおもにコレステロールエステル、リン脂質、アポB-100から構成される。酸化的変性により、発生した脂質ラジカルによるフラグメンテーションなどのアポB-100の変化、脂質過酸化生成物質とアポB-100中のリジン残基の遊離アミノ基との反応やフォスファチジルコリンのリソ体への変換などがお

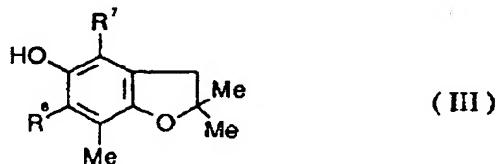
こる。また脂質過酸化反応の結果としてLDL中にチオバルビツール酸反応性物質(TBARS: Thiobarbituric Acid Reactive Substance)の生成量の増加が認められる。このような酸化的変性をうけたLDL(酸化LDL)がスカベンジャー経路などによるコレステロール蓄積、マクロファージ泡沫化を起こす。

【0005】そこで抗酸化作用、脂質過酸化抑制作用を有する化合物は、LDLの酸化的変性を防ぐことによって動脈硬化病変の発生、進展を阻止することができ、動脈硬化症の治療剤となり得る。また脳卒中や心筋梗塞などの虚血性臓器疾患では、虚血部位の血液再灌流時に種々の活性酸素が発生し、脂質過酸化反応による細胞膜破壊などにより組織障害が増悪される。抗酸化作用を持つ化合物は種々の活性酸素や過酸化脂質を除去することにより、虚血病変部の組織障害を防ぐことができ、虚血性臓器障害の治療薬となり得る。

【0006】ビタミンEは天然の抗酸化剤として知られており、これを基本骨格とした抗酸化剤の研究もなされているが未だ抗酸化剤として満足できるものは得られていない。

【0007】一般式(I)で示される本発明の化合物のうち一部の化合物は特開平2-121975号公報中にその上位概念が一般式(III)

【化3】



(式中、R⁷は炭素数2~4の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基を意味し、R⁸は炭素数1~4の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基を意味する。)として報告されている。さらに、本発明の化合物のうち一部のものは、特開平2-76869号公報、米国特許4966907号などにもその上位概念が示されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療に有効な抗酸化剤およびその化合物を製造するため

に有用な中間体を提供することである。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、特開平2-121975号公報記載の化合物など既存の抗酸化剤の効力が十分でない原因は、その脂質過酸化阻害作用の反応特異性が低いために標的部位到達前にその活性が失われてしまうためであるものと考え、より反応特異性の高い効率的な抗酸化剤の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、一般式(I)で示される化合物が当初の目的を達成することを見いだし本発明を完成させた。さらに一般式(II)で示される化合物は文献未記載の新規化合物であり、一般式(I)で示される化合物を合成する際に有用な合成中間体であることを見いだした。

【0010】すなわち、本発明の一般式(I)で示される化合物は以下に示す3つの特徴を有する。

①脂溶性の抗酸化剤であり生体膜、脂質中で脂質過酸化を効率的に抑制する。

②酸化に関わる多種のフリーラジカルの中で、脂質過酸化の連鎖反応を担うラジカル種と効率的に反応し、脂質過酸化を強く抑制する。

③脂質中の特異的な脂質過酸化阻害作用を発現させるために、水溶液中でのいわゆる活性酸素（スーパーオキサイド、1重項酸素など）との反応性が低い。

【0011】一般式(I)で示される本発明の化合物はフェノール性水酸基の両オルト位にt-ブチル基を有する化合物であり、文献未記載の新規化合物である。本発明化合物のうち一部のものの上位概念である一般式(II)で示される化合物が特開平2-121975公報に記載されており、また一部のものは特開平2-76869公報、米国特許4966907号にその上位概念が示されているが該公報には、本発明の化合物は具体的に記載されていない。

【0012】本発明はフェノール性水酸基の両オルト位にt-ブチル基を有する一般式(I)で示される化合物が、一般式(III)で示される化合物や特開平2-76869公報、米国特許4966907号記載の化合物の中で、その他の化合物に比べ後試験例にも示すように格段に優れた効果を有することに基づくものである。

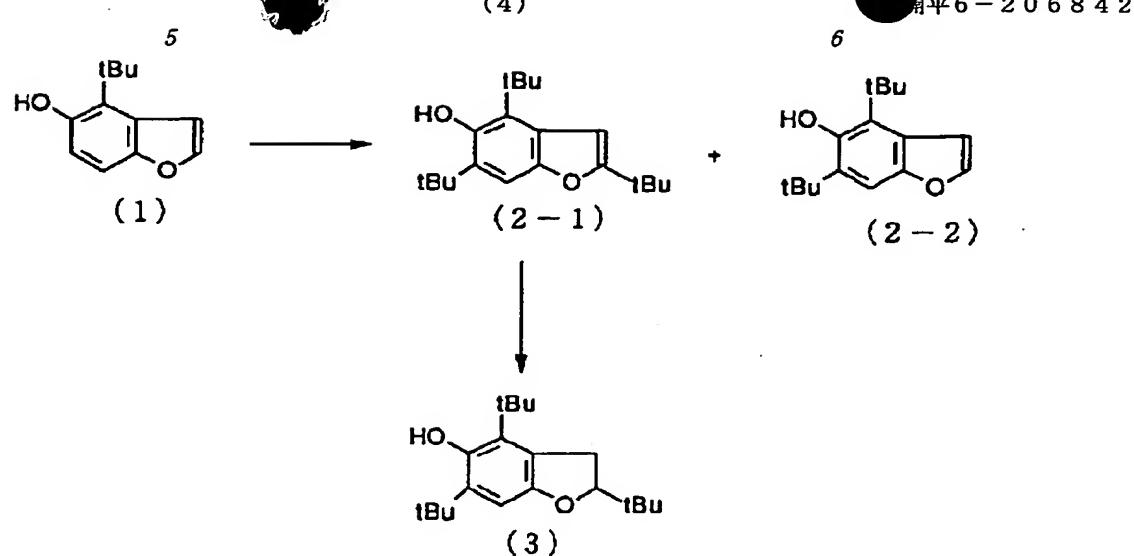
【0013】本発明において、式中のアシル基としては、アセチル基、ホルミル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基などがあげられ、好ましくはアセチル基があげられる。低級アルキル基とは炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し、たとえばメチル基、エチル基、n-ブロビル基、i

-ブロビル基、n-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基などがあげられる。またR⁴、R⁵、R⁶のアルキル基とは炭素数1~20の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し、たとえばメチル基、エチル基、n-ブロビル基、i-ブロビル基、n-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ベンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などがあげられる。アルケニル基とは炭素数2~20の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基を示し、たとえば、ビニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ゲラニル基、ファルネシリル基などがあげられる。アルキニル基とは炭素数2~20の直鎖または分枝鎖状のアルキニル基を示し、たとえばエチニル基、ブロビニル基、ブチニル基などがあげられる。アリール基とは、芳香族炭化水素から水素原子1個を除いた1価の置換基を意味し、たとえばフェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基などである。また、アリール基の環上の炭素原子はハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基などの1種以上の基によって置換されていてもよい。置換基としてはハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルコキシ基、アリールオキシ基などがあげられる。R²とR⁴が一緒になって形成する5員環としては、フラン環、ジヒドロフラン環などがあげられ、それぞれ全体としてベンゾフラン環、ジヒドロベンゾフラン環などが形成されることとなる。シクロアルキル基とは炭素数3~8のシクロアルキル基を示し、たとえばシクロプロビル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などがあげられる。シクロアルキル基の環上の1つ以上の任意のメチレンが酸素原子や硫黄原子あるいはアルキル基で置換された窒素原子に置換された複素環基としてはたとえばテトラヒドロピラニル基などがあげられる。保護基としては、たとえばアセチル基、ベンゾイル基、メチル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、ベンジル基、トリメチルシリル基、ベンジルオキシカルボニル基、テトラヒドロピラニル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基などがあげられ、好ましくは、アセチル基があげられる。

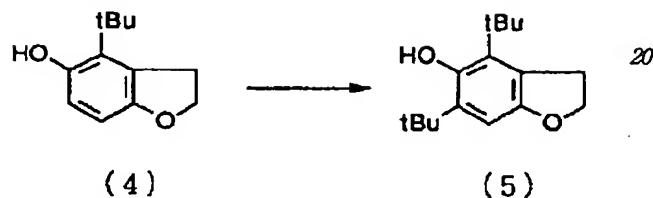
【0014】本発明の化合物はたとえば以下のようにして合成できる。

(方法A)

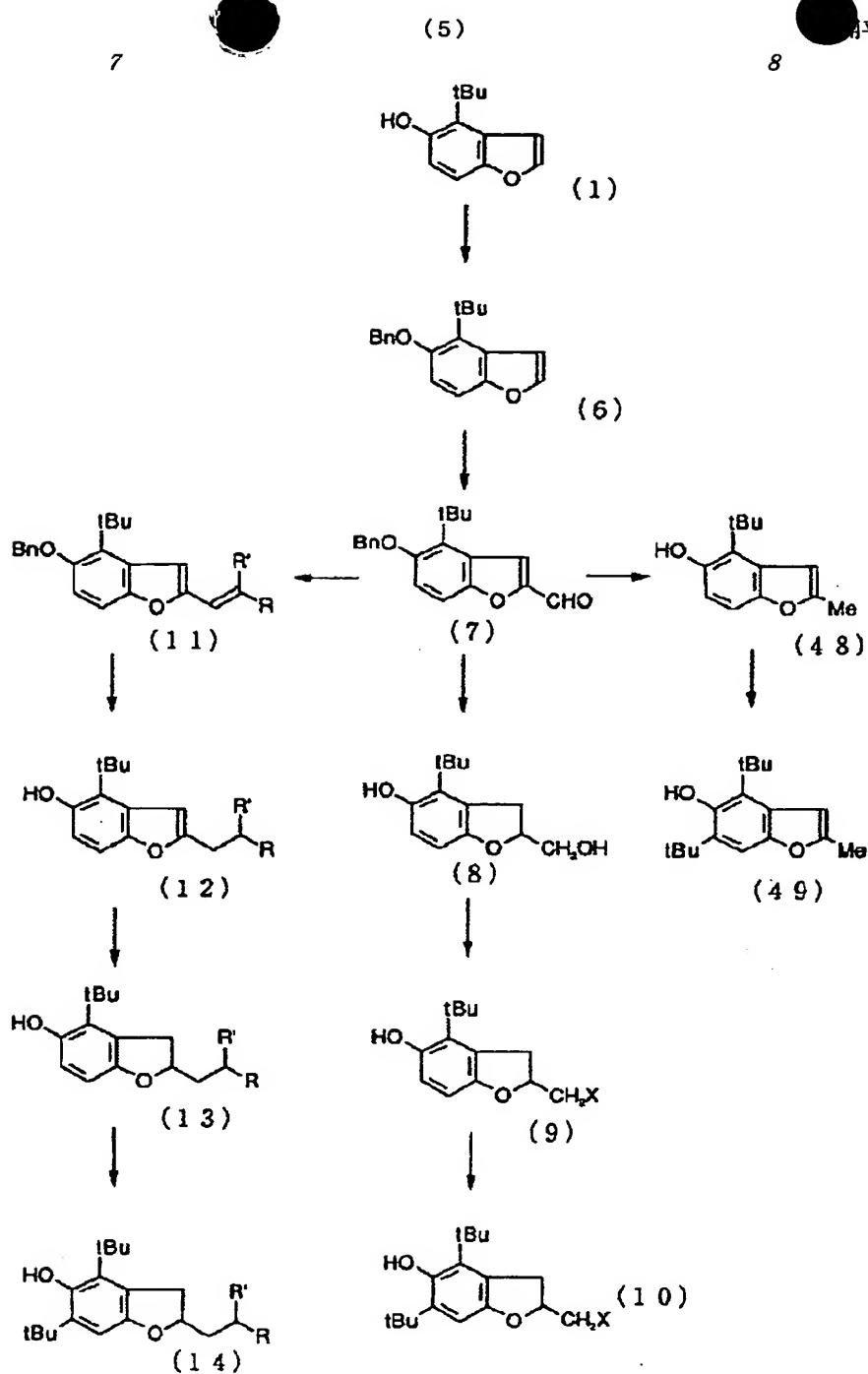
【化4】



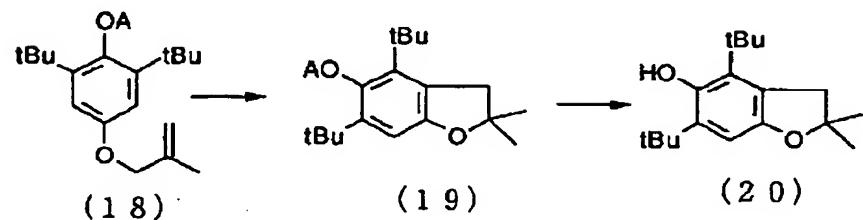
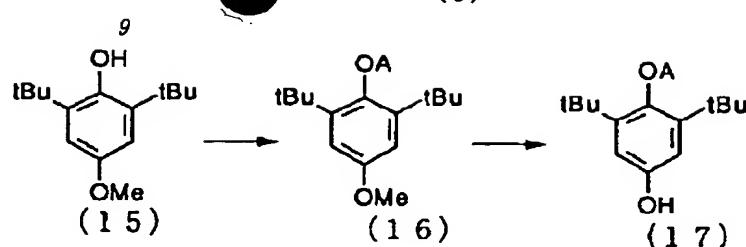
【0015】(方法B)
【化5】



【0016】(方法C)
【化6】

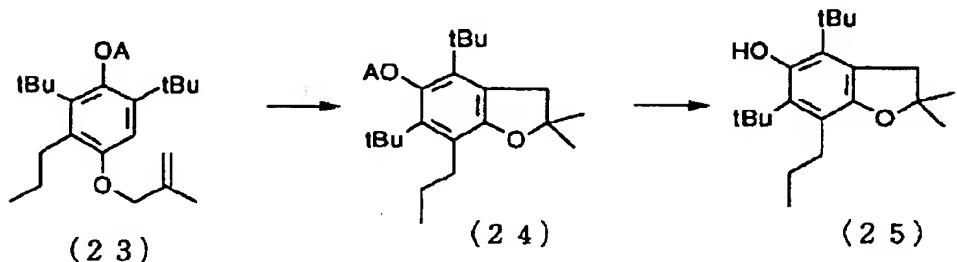
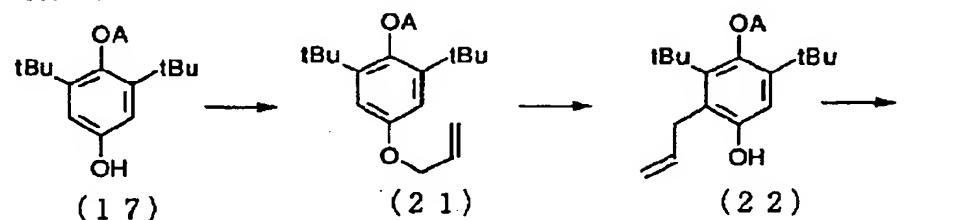


(式中、Xはハロゲン原子を示し、R、R'は同一でも 40 [0017] (方法D)
異なっていてもよく、置換基を有していてもよいアルキ
ル基、アリール基を示す。)



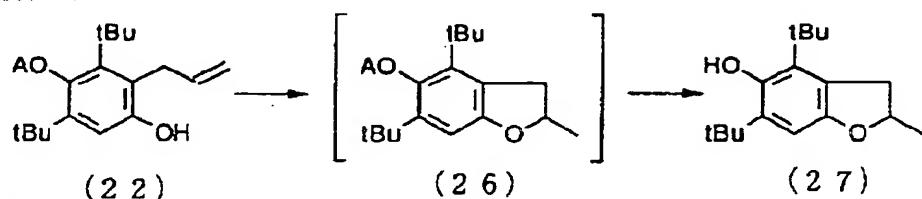
(式中、Aは保護基を示す。)

【0018】(方法E)



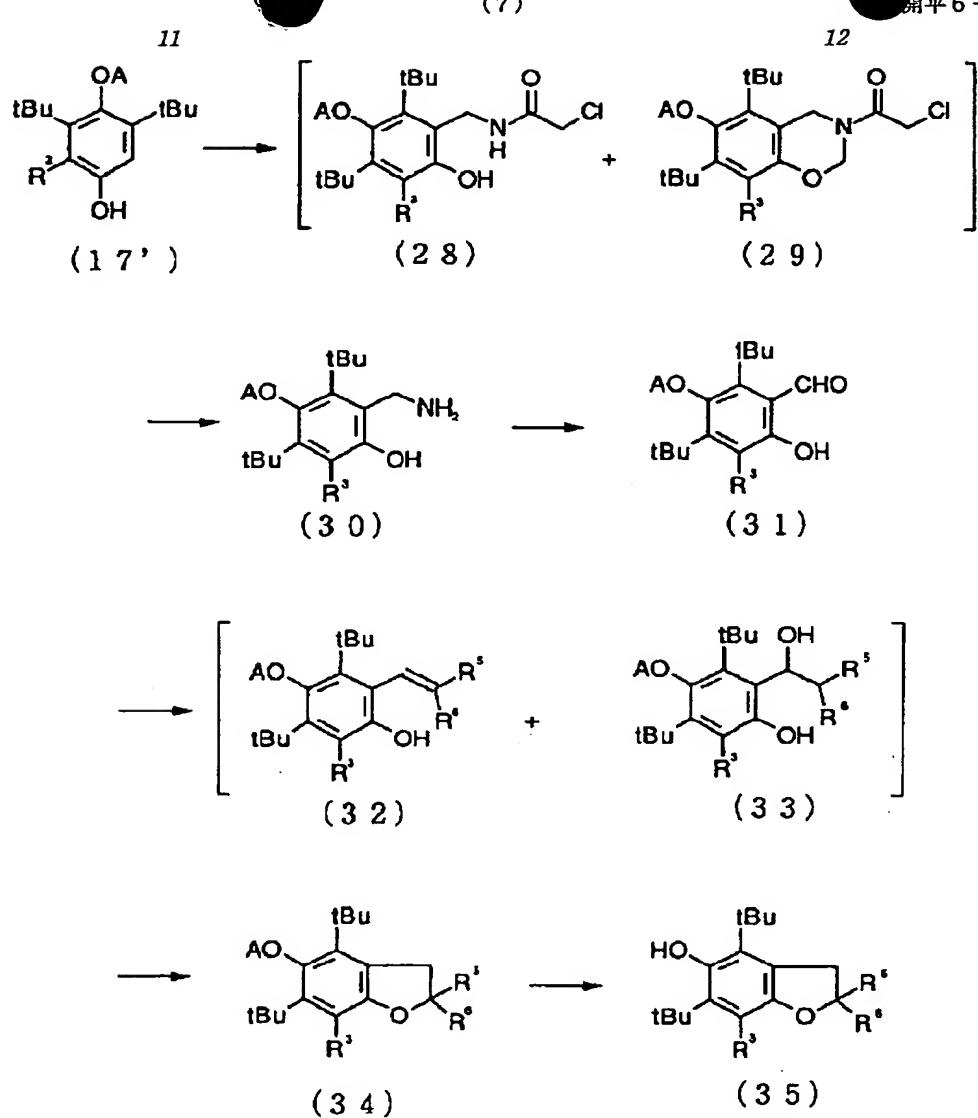
(式中、Aは保護基を示す。)

【0019】(方法F)



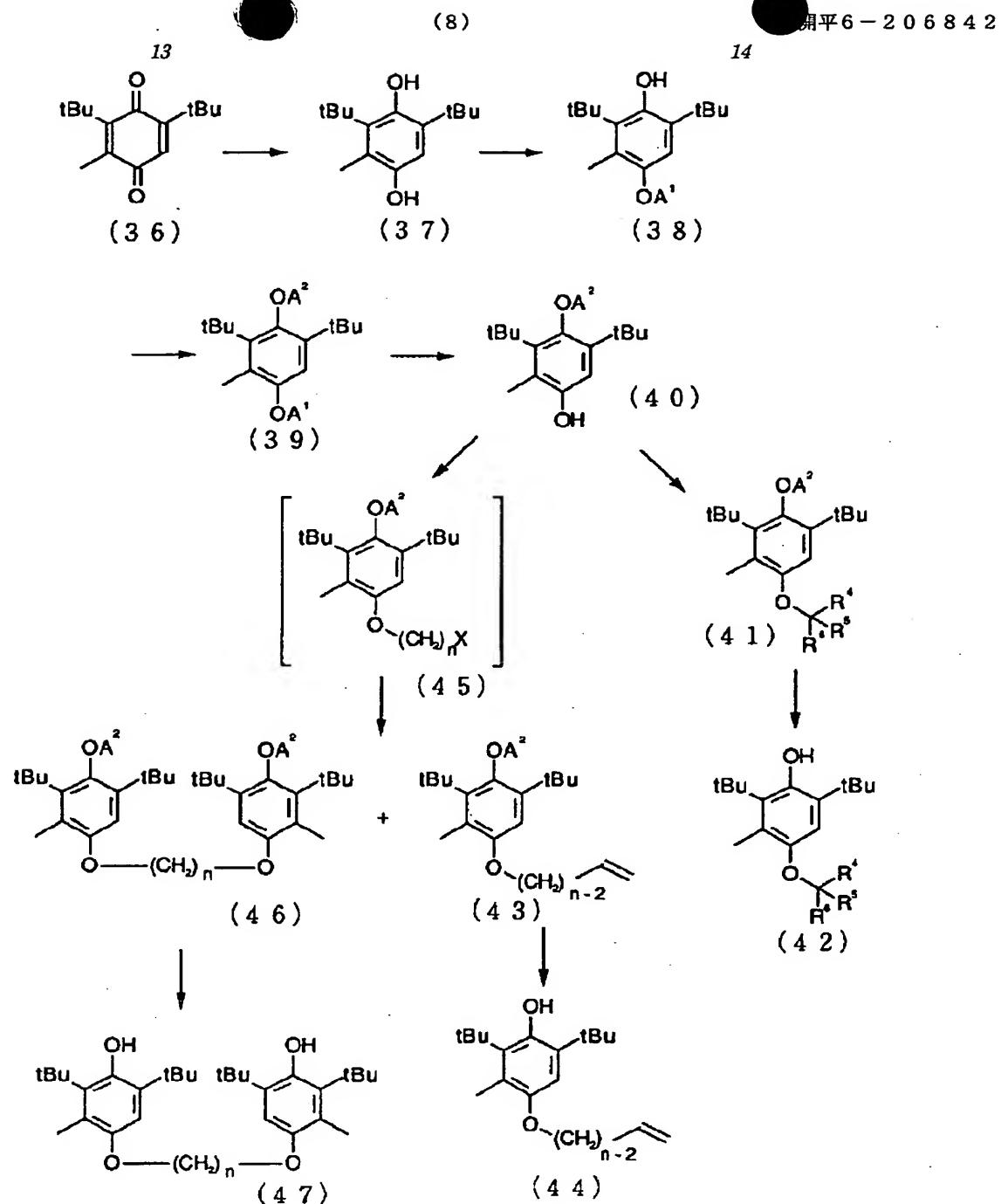
(式中、Aは保護基を示す。)

【0020】(方法G)



(式中、Aは保護基を示し、R³、R⁵、R⁶は前記と同じ意味を示す。)

【0021】(方法H)
【化11】



(式中、 A^1 、 A^2 は保護基を示し、nは3～10の整数を示す。)

【0022】方法Aにおいて式(1)の化合物から、式(2-1)および(2-2)の化合物を得る反応は、式(1)の化合物(J. Org. Chem., 53, 4135, 1988)、t-ブタノールに、メタンスルホン酸を、クロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒中、-20℃～室温で加え攪拌することにより行う。式(2-1)から式(3)を得る反応は、式(2-1)の化合物に、トリエチルシランとトリフルオロ酢酸を加える還元反応などにより行うことができる。

40 【0023】方法Bにおいて式(4)の化合物から式(5)の化合物を得る反応は、クロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒中、式(4)の化合物(J. Org. Chem., 53, 4135, 1988)、t-ブタノールに、メタンスルホン酸を、-20℃~室温で加え攪拌することにより行う。

【0024】方法Cにおいて式(1)の化合物から式(6)の化合物を得る反応は、式(1)の化合物に、ベンジルプロマイドをエーテル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトンなどの溶媒中、炭酸カリウム、炭酸

15

ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基の存在下、0℃～50℃で加え攪拌することにより行う。式(6)の化合物から式(7)の化合物を得る工程は、ヴィルスマイヤー試薬などによりホルミル化を行うことによる。式(7)の化合物を接触還元することにより式(8)の化合物を得、これを塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化剤を用いて式(9)の化合物に変換し、これに方法Bと同様の操作を行うことにより、式(10)の化合物が得られる。

【0025】式(7)の化合物から式(14)の化合物を得る場合には、まず式(7)の化合物をWittig反応などにより式(11)の化合物に変換し、これを接触還元することにより式(12)の化合物を得る。式(12)の化合物をトリエチルシラン、トリフルオロ酢酸を用いる反応などにより還元し、式(13)の化合物を得、これに方法Bと同様の操作を行うことにより式(14)の化合物を得る。また、式(7)の化合物から式(49)の化合物を得る場合には、まず式(7)の化合物を接触還元し、(48)の化合物を得、これに方法Bと同様の操作を行うことにより式(49)の化合物を得る。

【0026】方法Dにおいて式(15)の化合物のフェノール性水酸基を保護することにより式(16)の化合物を得、式(16)の化合物をよう化トリメチルシランなどを用いることにより、脱メチル化し式(17)の化合物を得る。式(17)の化合物に水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基存在下、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトンなどの溶媒中、3-クロロ-2-メチル-1-ブロベンなどのアルケニルハライドを反応させることにより式(18)の化合物を得、これをN,N-ジメチルアニリンなどの溶媒中、加熱することにより転位反応を行い、式(19)の化合物を得、必要に応じ脱保護することにより式(20)の化合物を得る。

【0027】方法Eにおいて式(17)の化合物から式(25)の化合物を得る反応は、まず式(17)の化合物に水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基存在下、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトンなどの溶媒中、3-ブロモ-1-ブロベンなどのアルケニルハライドを加え、式(21)の化合物を得、これをN,N-ジメチルアニリンなどの溶媒中、加熱することにより転位反応を行い、式(22)の化合物に変換する。式(22)の化合物を接触還元した後、方法Dにおいて式(17)の化合物から式(18)、(19)、(20)の化合物を得る方法と同様にして式(23)、(24)、(25)の化合物を得る。

【0028】方法Fにおいて式(22)の化合物から式

16

(27)の化合物を得る反応は、式(22)の化合物をクロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒に溶解し、3フッ化ホウ素エーテラートなどのルイス酸を作用させることにより、式(26)の化合物を得、必要に応じ脱保護することにより式(27)の化合物を得る。

【0029】方法Gにおいて式(17')の化合物から式(30)の化合物を得る反応は、式(17')の化合物を塩酸、硫酸、酢酸、あるいはこれらの混合物に溶解し、この溶液にN-ヒドロキシメチル-2-クロロアセトアミドを0℃～50℃、好ましくは室温で加え、攪拌することにより得られる式(28)、(29)の化合物をメタノール、エタノールなどの有機溶媒と濃塩酸など酸性水溶液の混合溶媒に溶解し、加熱し加水分解することにより行う。式(30)の化合物から式(31)の化合物を得る反応は、式(30)の化合物を酸性水溶液に溶解しヘキサメチレンテトラミンを加え加熱すること、好ましくは酢酸水溶液に溶解し加熱還流した後、塩酸水溶液を加え加熱還流することにより行う。式(31)の化合物にグリニアール試薬、有機リチウム化合物などを

反応させ得られる式(32)あるいは式(33)の化合物をクロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒に溶解し、3フッ化ホウ素エーテラートなどのルイス酸を作用させることにより、式(34)の化合物を得、必要に応じ脱保護することにより式(35)の化合物を得る。

【0030】方法Hにおいて式(36)の化合物(Chem. Ber. 109, 1530-1548 (1976).)から式(37)の化合物を得る反応は、式(36)の化合物に水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を作用させることにより行う。式(37)の化合物の2つ

のフェノール性水酸基を区別し選択的に保護、脱保護を行ふことにより式(38)、(39)の化合物を経由して式(40)の化合物を得る。式(40)の化合物に、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基存在下、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトンなどの溶媒中、アルキルハライド、アルケニルハライド、アルキニルハライドなどを反応させることにより、式(41)の化合物を得、必要に応じ脱保護して式(42)の化合物を得る。

【0031】式(44)および式(47)の化合物を得る場合には、まず式(40)の化合物に、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基存在下、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトンなどの溶媒中、1,3-ジブロモブロパン、1-ブロモ-3-クロロブロパンなどのジハロゲン化物を作成させた後、式(40)の化合物から式(41)の化合物を得る場合と同様に処理すると、式(43)と式(46)の化合物が得られる。これらを

必要に応じ脱保護することにより、それぞれ式(44)、式(47)の化合物を得る。

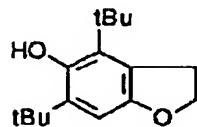
【0032】次に試験例1~6により、本発明の化合物が、選択性の高い抗酸化剤として著しく優れていること

を示す。

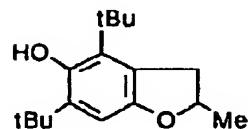
【0033】なお用いた化合物は下記のものである

【化12】

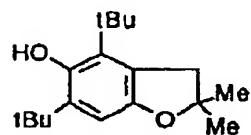
化合物a



化合物b



化合物c



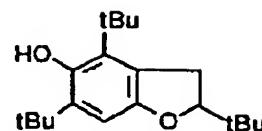
化合物d



(11)

19

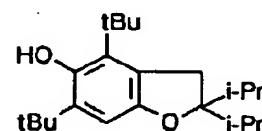
化合物 h



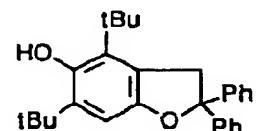
20

6-206842

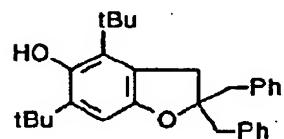
化合物 i



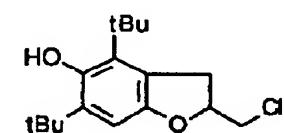
化合物 j



化合物 k



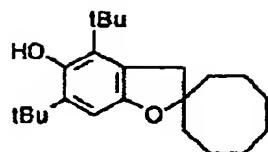
化合物 l



(12)

21

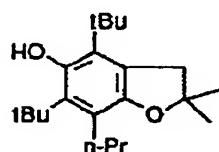
化合物 p



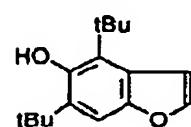
22

6-206842

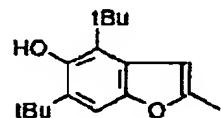
化合物 q



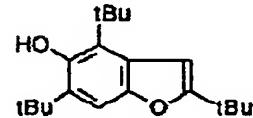
化合物 r



化合物 s



化合物 t



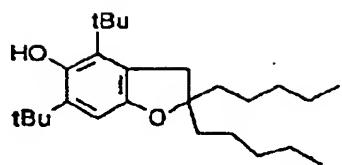
23

(13)

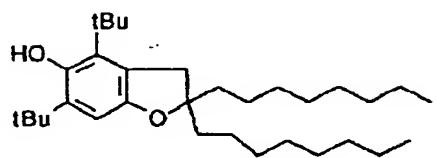
24

6-206842

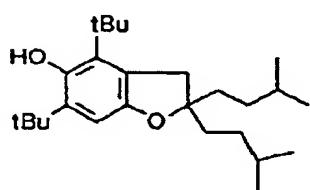
化合物 x



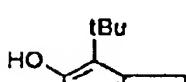
化合物 y



化合物 z



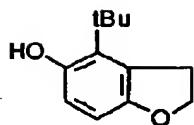
化合物 α



(14)

25

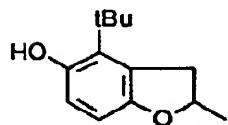
比較化合物 1



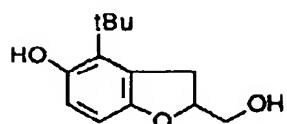
26

平6-206842

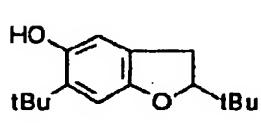
比較化合物 2



比較化合物 3



比較化合物 4



【表1】

化合物	T B A R S 生成量 (%)	
	化合物浓度 $10^{-6} M$	$10^{-6} M$
a	52.2	10.3
b	53.8	8.9
c	55.3	9.2
d	76.9	9.4
e	86.3	13.5
f	81.6	12.2
g	82.6	8.8
h	74.0	10.6
i	90.8	10.3
j	93.1	11.6
k	93.0	11.1
l	11.5	8.1
m	85.3	11.8
~ ~ ~	~ ~ ~	~ ~ ~

結果を表2に示す。

[0037]

(16)

昭和6-206842

29

30

* [表2]

*

化合物	M C L A (%)	
	化合物濃度 $2 \times 10^{-6} M$	$2 \times 10^{-4} M$
a	2 1	2
b	2 4	2
c	1 8	1
d	3 6	2
e	2 3	1
f	3 9	3
g	3 1	2
h	3 3	3
i	7 2	5
j	6 6	1 0
k	5 5	4
l	2 4	3
m	~	~

BEST AVAILABLE COPY

より分離後のLDL分画の蛍光性変性をEx. 360 nm * *m, Em. 430 nmにおける蛍光により測定した。

検体添加時のLDL分画の蛍光量

$$\text{AAPH} = \frac{\text{溶媒添加時のLDL分画の蛍光量}}{\text{溶媒添加時のLDL分画の蛍光量}} \times 100 (\%)$$

結果を表3に示す。

【0039】

※【表3】

※

化合物	AAPH (%)
	化合物濃度 10^{-4} M
a	8
b	17
c	16
d	49
e	42
f	63
g	66
n	42
i	27
j	2
k	65
m	45
n	46
o	31
p	70
t	85
u	78
v	72
w	39
x	31
y	84

【0040】以上に示した試験例1～3の結果から、本発明の化合物が優れた抗酸化活性を有することが明らかになった。さらに試験例1のTBARSの実験系ではCu²⁺から発生する活性酸素が直接のラジカル開始剤であると考えられていることから、この系には水溶性の活性酸素消去剤でも有効であるが、本発明の化合物は、試験例3のAAPHを用いた実験系でも有効であることから、水溶性の活性酸素消去剤では抑えられないCarb 50

on-centered ラジカルによる過酸化連鎖反応をも抑制することが明かとなった。この事実は、本発明の化合物はLDL内部の脂質層に入り込み、効果的な抗酸化作用を示すことを示唆する。

【0041】

試験例4 リノール酸-MCLA系の化学発光
以下の条件で、リノール酸の自動酸化による脂質過酸化反応を検討した。

33

34

リノール酸 1.0 mM
 MCLA 2 μ M
 1-ブタノール溶液
 反応液としてリノール酸とMCLA (2-メチル-6-(p-メトキシフェニル)-3,7ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-オン) を1-ブタノール中に混合したものを氷中に保存して用いた。反応液を化*

* 学発光測定用セルに分取し、測定用恒温槽を用いて、分取直後より、37°Cでの自動酸化による化学発光を経時的に測定した。標準的な発光強度の測定は、発光がほぼ最大に達する約2~4分後に行った。結果を表4に示す。

【0042】

【表4】

化合物	50%阻害濃度 (μ M)
比較化合物1	6.2
比較化合物2	5.4
比較化合物3	5.4
比較化合物4	4.2
比較化合物5	4.1
比較化合物6	1.9
比較化合物7	7
h	9
c	7
a	7
q	5
f	8
m	7
n	9
x	5
z	6

【0043】表4に示した結果よりフェノール性水酸基の両オルト位の疎水性が高い化合物が高い抗酸化活性を有することが明らかになった。

【0044】試験例5 キサンチンオキシダーゼ系(スーパーオキサイド生成系)に対する抑制効果

以下の条件で、水溶液中でキサンチンオキシダーゼ(XOD) - ヒポキサンチン (HX) 系による反応を検討した。

キサンチンオキシダーゼ 0.1 U/mM
 ヒポキサンチン 400 μ M
 ルミノール 400 μ M
 Heps緩衝液 (pH 7.4) 100 mM

40 反応液としてヒポキサンチンとルミノールをHeps緩衝液中に混合したものを氷中に保存して用いた。反応液を37°Cにて約10分間保温し、キサンチンオキシダーゼ溶液の添加により反応を開始した。測定はキサンチ

ンオキシダーゼを添加、攪拌した直後より行い、標準的には反応直後よりの発光強度を測定した。この実験系ではキサンチンオキシダーゼの酵素反応により生成するスーパーオキサイドに由来するルミノール依存性化学発光が検出され、スーパーオキサイドに対する反応性を測定できる。結果を表5に示す。

【0045】

【表5】

化合物	化学発光強度（コントロールに対する%）	
	化合物濃度 20 μM	200 μM
比較化合物 1	23.9	6.3
比較化合物 2	32.7	3.2
比較化合物 5	21.9	8.2
比較化合物 6	31.9	24.0
比較化合物 7	55.8	17.5
g	88.6	104.8
a	41.8	26.1
f	91.0	102.4
m	83.1	89.8
n	100.3	104.9
x	84.5	85.6
y	94.2	110.2
z	99.2	107.5

【0046】試験例6 ラクトペルオキシダーゼ系
(1重項酸素系)の抑制効果
以下の条件で、ラクトペルオキシダーゼの反応系に対する効果について検討した。

ラクトペルオキシダーゼ	10 μg /	30
m1		
H ₂ O ₂	0.1%	
NaBr	20 mM	
ルミノール	400 μM	
酢酸緩衝液pH 4.5	100 mM	
反応液として過酸化水素、臭化ナトリウムとルミノール		【表6】

を酢酸緩衝液に混合したものを氷中に保存して用いた。反応液を37°Cにて約10分間保温し、ラクトペルオキシダーゼ溶液の添加により反応を開始した。測定はラクトペルオキシダーゼを添加、攪拌した直後より行い、標準的には反応直後よりの発光強度を測定した。この実験系においてはラクトペルオキシダーゼの酵素反応により生成する1重項酸素に由来するルミノール依存性化学発光が検出され、1重項酸素に対する反応性を測定できる。結果を表6に示す。

【0047】
【表6】

化合物	化学発光強度（コントロールに対する%）	
	化合物濃度 20 μM	200 μM
比較化合物 1	77.6	6.0
比較化合物 2	82.1	15.1
比較化合物 5	95.3	4.5
比較化合物 6	105.8	8.1
比較化合物 7	86.2	0.8
g	97.0	76.0
a	94.5	56.6
q	104.0	73.4

【0048】試験例5、6の結果より、フェノール性水酸基の両オルト位の疎水性の高い化合物では、スバーオキサイド、1重項酸素といったいわゆる活性酸素との反応性が低いことが明らかになった。特に1重項酸素との系においては、フェノール性水酸基の両オルト位がt-ブチル基である本発明化合物は、オルト位の一方がsec-ブチル基の化合物（比較化合物7）と比較しても、特にその反応性が低い。このことは、本発明の化合物が、特開平2-121975号公報などに記載されている従来の抗酸化剤と比べ、酸化に関わる多種のフリーラジカルの中で、脂質過酸化反応を担うラジカル種と効率的に反応するといった、脂質過酸化阻害作用の選択性が著しく高いことを示している。

【0049】

【実施例】以下に実施例により、本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

【0050】

【実施例1】2, 4, 6-トリターシャリーブチル-5-ヒドロキシベンゾフラン（化合物t）および4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシベンゾフラン（化合物r）の合成

4-ターシャリーブチル-5-ヒドロキシベンゾフラン（J. Org. Chem. 53, 4135 (1988) 35 g (0.18 mol)、ターシャリーブチルアルコール70 g (0.84 mol)、およびクロロホルム50 mlの溶液に氷冷下メタンスルホン酸140 mlを滴下した。0℃にて20分攪拌した後、氷水中に注いだ。次いで、混合液を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン）にて精製したところ2, 4, 6-トリ

ターシャリーブチル-5-ヒドロキシベンゾフランが10.87 g (収率20%) 得られた。また、低収率ながら、4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシベンゾフランが得られた。

【0051】2, 4, 6-トリターシャリーブチル-5-ヒドロキシベンゾフラン

融点 115.5℃ (淡黄色微粒状結晶)

Mass 302 (M⁺) , 287, 57

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.33 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.62 (s, 9H), 5.06 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)

30 IR (cm⁻¹) 3641, 2969

【0052】4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシベンゾフラン

融点 60.3℃ (淡黄色微粒状結晶)

Mass 246 (M⁺) , 231, 57

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.49 (s, 9H), 1.62 (s, 9H), 5.11 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.35 (s 1H), 7.43 (d, 1H, J=2.4 Hz)

40 IR (cm⁻¹) 3648, 2960

【0053】

【実施例2】2, 4, 6-トリターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン（化合物h）の合成

2, 4, 6-トリターシャリーブチル-5-ヒドロキシベンゾフラン24.7 g (8.2 mmol) にトリエチルシラン7.6 ml を加え、氷冷下トリフルオロ酢酸3.8 ml を滴下した。0℃にて15分、室温で15分攪拌した後、氷水中に注いだ。混合液を1N水酸化ナトリウム水

50 溶液で中和し酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製したところ、2, 4, 6-トリターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン 19.0 g (收率 76%) が得られた。

【0054】融点 91.4°C (白色針状結晶、n-ヘキサンより再結晶)

Mass 304 (M⁺)、289, 57

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 0.97 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.5g (s, 9H), 3.22 (dd, 2H, J=8.0Hz, J=11.0Hz), 4.24 (d d, 1H, J=8.0Hz, J=11.0Hz), 4.66 (s, 1H), 6.67 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3669, 2973

【0055】

【実施例3】4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン（化合物a）の合成

4-ターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (J. Org. Chem. 53, 4 135 (1988)) 2.84 g (15mmol)、ターシャリーブチルアルコール 10 g (120mmol)、及びクロロホルム 20m1 の溶液に、氷冷下メタノスルホン酸 10m1 を滴下した。0°Cにて15分攪拌した後、氷水中に注いだ。混合液を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン) にて精製したところ、4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン 210 mg (收率 6%) が得られた。

【0056】融点 113.4°C (無色微粒状結晶、n-ヘキサンより再結晶)

Mass 248 (M⁺)、233, 191, 57

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.42 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 3.40 (t, 2H, J=8.0Hz), 4.37 (t, 2H, J=8.0Hz), 4.72 (s, 1H), 6.68 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3623, 2969

【0057】

【参考例1】5-ベンジルオキシ-4-ターシャリーブチルベンゾフランの合成

4-ターシャリーブチル-5-ヒドロキシベンゾフラン (J. Org. Chem. 53, 4135 (1988)) 40 g (0.21mol) とベンジルプロミド 43 g (0.25mol) 及び炭酸カリウム 28.8 g

(0.21mol) を N, N-ジメチルホルムアミド 200m1 に溶かし、室温で一夜昼夜攪拌した。N, N-ジメチルホルムアミドを留去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー (10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン) にて精製したところ、無色油状物質として 5-ベンジルオキシ-4-ターシャリーブチルベンゾフラン 49.1 g (收率 83%) が得られた。

【0058】Mass 280 (M⁺)、224, 189, 161, 91

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.57 (s, 9H), 5.06 (s, 2H), 6.86-7.43 (m, 9H)

【0059】

【参考例2】5-ベンジルオキシ-4-ターシャリーブチル-2-ホルミルベンゾフランの合成

氷冷下 N, N-ジメチルホルムアミド 17m1 (0.22mol) にオキシ塩化リン 26.2m1 (0.29m

o1) を滴下し、続いて 5-ベンジルオキシ-4-ターシャリーブチルベンゾフラン 40 g (0.14mol) の N, N-ジメチルホルムアミド 10m1 溶液を滴下した。室温で 20 分攪拌した後、80°Cで 2 時間加熱攪拌した。冷却後、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー (10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン) にて精製したところ、5-ベンジルオキシ-4-ターシャリーブチル-2-ホルミルベンゾフラン 16.2 g (收率 36%) が得られた。

【0060】融点 135.7°C

Mass 308 (M⁺)、91

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.58 (s, 9H), 5.10 (s, 2H), 7.20-7.48 (m, 7H), 7.92 (s, 1H), 9.76 (s, 1H)

【0061】

【参考例3】4-ターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

5-ベンジルオキシ-4-ターシャリーブチル-2-ホルミルベンゾフラン 5.0 g (16mmol) を酢酸エチルと酢酸の 25:1 の混合溶液 260m1 に溶かし、10%バラジウムカーボン 5.0 g を加え水素雰囲気下 48 時間攪拌した。バラジウムカーボンを濾別後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチルの 4:1 の混合溶媒で溶出したところ、無色油状物質として 4-

41

ターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン3. 1g (收率87%) が得られた。

【0062】

Mass 222 (M^+) , 207, 57

¹ H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1. 44 (s 9H), 2. 95 (bs, 1H), 3. 09-3. 91 (m, 4H), 4. 51-4. 93 (m, 1H), 6. 04 (bs, 1H), 6. 46 (s, 2H)

【0063】

【参考例4】4-ターシャリーブチル-2-クロロメチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成

4-ターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン430mg (1. 9mmol) のベンゼン15ml溶液にピリジン180mg (2. 2mmol) を加え、続いて氷冷下チオニルクロリド310mg (2. 6mmol) を滴下した。室温に戻した後、一昼夜加熱還流した。冷却後水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製したところ、無色油状物質として4-ターシャリーブチル-2-クロロメチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン280mg (收率61%) が得られた。

【0064】Mass 242 (M^+) , 240 (M^+) , 227, 225, 57

¹ H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1. 45 (s, 9H), 3. 07-3. 83 (m, 4H), 4. 56-5. 02 (m, 1H), 5. 39 (s, 1H), 6. 47 (s, 2H)

【0065】

【実施例4】4, 6-ジターシャリーブチル-2-クロロメチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン(化合物1)の合成

4-ターシャリーブチル-2-クロロメチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン280mg (1. 2mmol) とターシャリーブチルアルコール500mg (6. 0mmol) のクロロホルム2ml溶液に、氷冷下メタンスルホン酸1. 2mlを滴下した。0℃にて15分攪拌した後、冰水中に注いだ。混合液を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン)にて精製したところ、淡黄色油状物質として4, 6-ジターシャリーブチル-2-クロロメチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン10mgが得られた。

(22)

42

[0066] Mass 298 (M^+), 296 (M^+), 283, 281, 57

¹ H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1. 41 (s, 9H), 1. 50 (s, 9H), 3. 19-3. 91 (m, 4H), 4. 58-5. 03 (m, 1H), 4. 76 (s, 1H), 6. 69 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3460, 2960

【0067】

10 【参考例5】5-ベンジルオキシ-4-ターシャリーブチル-2-(1-オクテニル)ベンゾフランの合成
窒素雰囲気下、ノルマルヘプチルトリフェニルホスホニウムプロミド1. 84g (4. 2mmol) のテトラヒドロフラン10ml溶液に1. 6Mノルマルブチルリチウムのベンタン溶液2. 6ml (4. 2mmol) を滴下する。室温で30分攪拌した後、5-ベンジルオキシ-4-ターシャリーブチル-2-ホルミルベンゾフラン1. 0g (3. 2mmol) のテトラヒドロフラン10ml溶液を滴下した。次いで室温で30分攪拌した後、

20 水氷中に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製したところ、5-ベンジルオキシ-4-ターシャリーブチル-2-(1-オクテニル)ベンゾフラン1. 14g (收率91%) が得られた。

【0068】Mass 392 (M^+), 301, 277, 167, 91, 57

¹ H NMR (60MHz, CDCl₃)

30 δ ppm 0. 89 (t, 3H), 1. 13-1. 72 (m, 8H), 1. 56 (s, 9H), 1. 93-2. 62 (m, 2H), 5. 03 (s, 2H), 6. 02-6. 40 (m, 2H), 6. 78-7. 46 (m, 8H)

【0069】

【参考例6】4-ターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-オクチルベンゾフランの合成

5-ベンジルオキシ-4-ターシャリーブチル-2-(1-オクテニル)ベンゾフラン1. 1g (2. 9mmol) の酢酸50ml溶液に10%パラジウムカーボンを1. 1g 加え、水素雰囲気下36時間攪拌した。パラジウムカーボンを濾別後溶媒をエバボレーターで留去した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製したところ、淡黄色油状物質として4-ターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-オクチルベンゾフラン600mg (收率69%) が得られた。

【0070】

Mass 302 (M^+), 287, 57

¹ H NMR (60MHz, CDCl₃)

50 δ ppm 0. 87 (t, 3H), 1. 06-1. 8

43

3 (m, 12 H), 1. 57 (s, 9 H), 2. 70
(t, 2 H), 4. 67 (s, 1 H), 6. 50 (d,
1 H, J = 8. 4 Hz), 6. 68 (s, 1 H), 7.
07 (d, 1 H, J = 8. 4 Hz)

【0071】

【参考例7】4-ターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-オクチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成
4-ターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-オクチルベンゾフラン 300 mg (1. 0 mmol) にトリエチルシラン 2. 8 ml を加え、氷冷下トリフォルオロ酢酸 1. 4 ml を滴下した。0℃にて15分、室温で1時間攪拌した後、氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を饱和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製したところ、無色油状物質として4-ターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-オクチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン 252 mg (収率83%) が得られた。

【0072】

Mass 304 (M⁺)、289、137、57
¹H NMR (60 MHz, CDCl₃)
 δ ppm 0. 87 (t, 3 H), 1. 12-1. 75 (m, 14 H), 1. 44 (s, 9 H), 2. 75-

IR (cm⁻¹) 3624, 2935

【0075】

【参考例8】4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチルアニソールの合成

4-ヒドロキシ-3, 5-ジターシャリーブチルアニソール 23. 6 g を 150 ml の無水酢酸に溶かし、濃硫酸を 0. 5 ml 加え、70℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、饱和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ濃縮した。析出した固体をメタノール-水 (2:1) より再結晶したところ4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチルアニソールが白色の固体として 24. 5 g (収率88%) 得られた。

【0076】融点 96. 6℃

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃)

δ ppm 1. 06 (s, 18 H), 2. 02 (s, 3 H), 3. 47 (s, 3 H), 6. 53 (s, 2 H)

Mass 278 (M⁺)

【0077】

20 【参考例9】4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチルフェノールの合成

4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチルアニソール 0. 50 g を 2 ml のジクロロメタンに溶かして氷

45

ルエーテルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（10%酢酸エチル含有n-ヘキサン）にて精製したところ、4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-1-（2-メチル-2-プロペニルオキシ）ベンゼンが無色透明の液体として1.08 g（収率90%）得られた。

[0080] ^1H NMR (60 MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.30 (s, 18H), 1.83 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.37 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), Mass 318 (M⁺)

[0081]

【実施例6】5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成

4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-1-（2-メチル-2-プロペニルオキシ）ベンゼン2.2 gをN, N-ジメチルアニリン8m1に溶かし、窒素雰囲気下36時間還流した。室温に戻した後、真空下濃縮し、1N塩酸5m1とジエチルエーテル10m1を加え15分攪拌した。有機層を分離し水層をジエチルエーテルで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウ

2, 3-ジヒドロベンゾフランが白色固体として0.62 g（収率83%）得られた。

[0084] 融点 139.6°C

^1H NMR (60 MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.42 (s, 18H), 1.50 (s, 6H), 3.25 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 6.66 (s, 1H)

Mass 276 (M⁺)

IR (cm⁻¹) 3632, 2964, 1404, 1386, 1134

[0085]

【参考例10】4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-1-（2-プロペニルオキシ）ベンゼンの合成

4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチルフェノール10gと炭酸カリウム15.6gを300m1のアセトンに溶かし3-ブロモ-1-ブロエン6.55m1を加え一昼夜還流した。反応液を減圧下濃縮しこれに水を加え、ジエチルエーテルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（10%酢酸エチル含有n-ヘキサン）にて精製したところ、4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-1-（2-ブ

【0089】

【参考例12】4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-1-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)-2-プロピルベンゼンの合成
 4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-(2-プロペニル)フェノール0. 90 g を酢酸エチル15mlに溶かし、これに10%バラジウムカーボン0. 005 g を加え水素雰囲気下18時間激しく攪拌した。バラジウムカーボンを濾別後濃縮し、これを5mlのN, N-ジメチルホルムアミドに溶かし、氷冷下60%油性水素化ナトリウム0. 14 g をN, N-ジメチルホルムアミド7mlに懸濁させた液に滴下し、30分攪拌した。次いで反応液を室温に戻した後、3-クロロ-2-メチル-1-プロパン0. 35 mlを滴下した。室温で2時間攪拌後反応液に水15mlを加え、これをジエチルエーテルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(5%酢酸エチル含有n-ヘキサン)にて精製したところ、4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-1-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)-2-プロピルベンゼンが無色の液体として0. 82 g (収率77%) 得られた。

【0090】¹ H NMR (60MHz, CDCl₃)

H), 3. 17 (s, 2H)

Mass 360 (M⁺)

【0093】

【実施例9】5-ヒドロキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジメチル-7-プロピル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン(化合物q)の合成

窒素雰囲気下リチウムアルミニウムヒドリド0. 08 g をテトラヒドロフラン5mlに懸濁させ、5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジメチル-7-プロピル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン0. 60 g をテトラヒドロフラン5mlに溶かし滴下し4時間還流した。室温に戻した後、水を滴下して過剉のリチウムアルミニウムヒドリドを潰し、1N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加えジエチルエーテルで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(5%酢酸エチル含有n-ヘキサン)にて精製したところ、5-ヒドロキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジメチル-7-プロピル-2, 3-ジヒドロベンゾフランが淡黄色の固体として0. 17 g (収率32%) 得られた。

【0094】融点 90. 3°C (d e c.)

¹ H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 0. 70-2. 10 (m, 29H), 2.

49

50

【0096】融点 86.8℃

Mass 262 (M⁺)、247、205、57¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.40 (d, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 2.80-3.80 (m, 2H), 4.42-4.92 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 6.70 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3616, 2960

【0097】

【参考例13】4-アセトキシ-3,5-ジターシャリーブチル-2-(クロロアセチルアミノメチル)フェノールと6-アセトキシ-5,7-ジターシャリーブチル-3-(2-クロロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1,3,4H-ベンゾキサジンの合成

4-アセトキシ-3,5-ジターシャリーブチルフェノール2.9g (0.11mol)を酢酸と硫酸の9:1の混合溶液200mlに溶かしN-ヒドロキシメチル-2-クロロアセトアミド3.4g (0.28mol)を加え室温で48時間攪拌した。次いで反応液を水に注ぎ、1N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、そのまま次の反応に用いた。この時、濃縮物の一部をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの4:1の混合溶媒で溶出したところ、主生成物は4-アセトキシ-3,5-ジターシャリーブチル-2-(クロロアセチルアミノメチル)フェノールと6-アセトキシ-5,7-ジターシャリーブチル-3-(2-クロロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1,3,4H-ベンゾキサジンであった。

【0098】4-アセトキシ-3,5-ジターシャリーブチル-2-(クロロアセチルアミノメチル)フェノール(無色油状物質)

Mass 369 (M⁺)、327、234、57¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.30 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.73 (d, 2H, J=6.0Hz), 6.88 (s, 1H), 7.54 (t, 1H, J=6.0Hz)

【0099】6-アセトキシ-5,7-ジターシャリーブチル-3-(2-クロロアセチル)-2,3-ジヒドロ-1,3,4H-ベンゾキサジン(無色油状物質)

Mass 381 (M⁺)、339、304、57¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.30 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.83 (s, 1H)

【0100】

【参考例14】4-アセトキシ-2-アミノメチル-3,5-ジターシャリーブチルフェノールの合成

参考例13で得られた濃縮物をエタノールと濃塩酸の1:3の混合溶液550mlに溶かし2時間加熱還流した。冷却後、反応液を水に注ぎ1N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、そのまま次の反応に用いた。この時濃縮物の一部をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの4:1の混合溶媒で溶出したところ、主生成物は4-アセトキシ-2-アミノメチル-3,5-ジターシャリーブチルフェノールであった。

【0101】4-アセトキシ-2-アミノメチル-3,5-ジターシャリーブチルフェノール(無色油状物質)

Mass 293 (M⁺)、234、191、57¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.27 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 5.18 (bs, 3H), 6.85 (s, 1H)

【0102】

【実施例11】5-アセトキシ-4,6-ジターシャリーブチル-2-ヒドロキシベンズアルデヒドの合成

参考例14で得られた濃縮物を酢酸と水の11:3の混合溶液636mlに溶かし、ヘキサメチレンテトラミン19.3g (0.11mol)を加え4時間加熱還流した。ついで4.5N塩酸85mlを加え、20分加熱還流した。冷却後反応液を水に注ぎ1N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製したところ、5-アセトキシ-4,6-ジターシャリーブチル-2-ヒドロキシベンズアルデヒド19.0gが得られた。

【0103】融点 79.0℃

Mass 292 (M⁺)、250、235、217, 57¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.35 (s, 9H), 1.54 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 12.32 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 2976, 1758

【0104】

【参考例15】4-アセトキシ-3,5-ジターシャリーブチル-2-(2-エチル-1-ブテニル)フェノールの合成

窒素雰囲気下、マグネシウム0.21g (8.6mg atom)に3-ブロモペンタン1.3g (8.6mmol)のテトラヒドロフラン10ml溶液を加えグリニアール試薬を調製した。ここに5-アセトキシ-4,6-ジターシャリーブチル-2-ヒドロキシベンズアルデヒド1.0g (3.4mmol)のテトラヒドロフラン5ml溶液を滴下した。室温で30分攪拌した後反応液

に水、濃塩酸の5:2の混合溶液7mlを加え、室温で30分攪拌し、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ、淡黄色油状物質として4,6-ジターシャリーブチル-2-(2-エチル-1-ブテニル)フェノール0.85g(収率72%)が得られた。

【0105】

Mass 346(M⁺)、304、289、57
¹H NMR(60MHz, CDCl₃)
 δ ppm 0.78-1.57(m, 6H), 1.33(s, 9H), 1.37(s, 9H), 1.73-2.48(m, 4H), 2.27(s, 3H), 5.38(d, 1H), 6.17(s, 1H), 6.87(s, 1H)

【0106】

【実施例12】5-アセトキシ-4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジエチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成
 4-アセトキシ-3,5-ジターシャリーブチル-2-(2-エチル-1-ブテニル)フェノール0.85g(2.5mmol)をジクロロメタン10mlに溶か

一テルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ、淡黄色油状物質として4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジエチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン130mg(収率87%)が得られた。

【0109】

Mass 304(M⁺)、289、163、57
¹H NMR(60MHz, CDCl₃)
 δ ppm 0.92(t, 3H), 1.20-1.87(m, 8H), 1.43(s, 9H), 1.51(s, 9H), 3.17(s, 2H), 4.62(s, 1H), 6.62(s, 1H)
 IR(cm⁻¹) 3663, 2975

【0110】同様の方法で以下に示す化合物を合成した。

4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジ-n-プロピル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン
 20 (化合物e)
¹H NMR(60MHz, CDCl₃)
 δ ppm 0.92(t, 6H), 1.17-1.82(m, 8H), 1.40(s, 9H), 1.49

53

1'-シクロヘキサン(化合物n)

融点 124.5°C

Mass 316 (M⁺)¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.20-1.90 (m, 10H), 1.39 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.15 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 6.61 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3650, 2934

[0114] 4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジフェニル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン(化合物j)

融点 115.3°C

Mass 400 (M⁺)¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.27 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 4.72 (s, 1H), 4.91 (d, 1H, J = 2.0Hz), 5.26 (d, 1H, J = 2.0Hz), 6.88-7.41 (m, 11H)

IR (cm⁻¹) 3642, 2961

[0115] 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-1'-シクロヘプタン(化合物o)

融点 91.6°C

Mass 344 (M⁺)¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.30-2.03 (m, 12H), 1.38 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.20 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 6.61 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3646, 2927

[0116] 4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジペンジル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン(化合物k)

融点 128.5°C

Mass 328 (M⁺)¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.39 (s, 18H), 2.96 (s, 4H), 3.23 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.20 (s, 10H)

IR (cm⁻¹) 3661, 2970

[0117] 4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジ-i-プロピル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン(化合物i)

Mass 332 (M⁺)¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 0.92 (dd, 12H, J = 6.0Hz), 1.39 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 2.01 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 6.52 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3658, 2972

[0118] 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-1'-シクロオクタン(化合物p)

Mass 344 (M⁺)¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.40 (s, 9H), 1.47-1.94 (m, 14H), 1.50 (s, 9H), 3.18 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 6.63 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3660, 2933

[0119] 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-4'-テトラヒドロピラン

融点 181.4°C

Mass 318 (M⁺)¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.41 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.72-1.92 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 3.74-3.96 (m, 4H), 4.72 (s, 1H), 6.73 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3365, 2972

[0120] 4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジ-n-ペンチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン(化合物x)

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.88 (t, 6H), 1.30 (br, 12H), 1.40 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.62 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 6.62 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) : 3652, 2956Mass : 388 (M⁺)

[0121] 4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジ-n-オクチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン(化合物y)

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.88 (m, 6H), 1.26 (bs, 24H), 1.40 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.59-1.65 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 6.62 (s, 1H)

Mass : 472 (M⁺)

[0122] 4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジ-n-ヘプチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.87 (t, 6H), 1.27 (br, 20H), 1.40 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.62 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 6.62 (s, 1H)

IR (cm^{-1}) : 3656, 2928

Mass : 444 (M^+)

【0123】 4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジ-n-ヘキシル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.87 (t, 6H), 1.28 (br, 16H), 1.40 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.63 (m, 4H), 3.19 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 6.62 (s, 1H)

IR (cm^{-1}) : 3650, 2920

Mass : 416 (M^+)

【0124】

【参考例16】 2, 6-ジターシャリーブチル-3-メチル-4-テトラヒドロピラニルオキシフェノールの合成

2, 6-ジターシャリーブチル-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン4.9 gを塩化メチレン300mlに溶かし、窒素雰囲気下水素化ホウ素ナトリウム1.5 gを加える。さらにメタノール30mlを滴下し、3時間攪拌後、氷冷下5%塩酸に注ぎ、塩化メチレンで抽出する。抽出液は、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。残留物を塩化メチレン200mlに溶解

浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製し、無色結晶として1-アセトキシ-2, 6-ジターシャリーブチル-3-メチル-4-テトラヒドロピラニルオキシベンゼン4.09g(収率82.2%)を得た。

【0127】 Mass 362 (M^+)

^1H NMR (60 MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.8-1.8 (br, 6H), 1.30 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.4-4.1 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 7.07 (s, 1H)

【0128】

【参考例18】 4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-メチルフェノールの合成

1-アセトキシ-2, 6-ジターシャリーブチル-3-メチル-4-テトラヒドロピラニルオキシベンゼン4.09gをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、10%塩酸3mlを加え、室温にて3時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出する。抽出液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。残留物をn-ヘキサンより再結晶し無色針状晶の4-アセトキシ-

【0132】

【実施例15】2, 6-ジターシャリーブチル-3-メチル-4-プロピルオキシフェノール(化合物u)の合成

窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン5m1にリチウムアルミニウムヒドрид100mgを懸濁した溶液に1-アセトキシ-2, 6-ジターシャリーブチル-3-メチル-4-プロピルオキシベンゼンをテトラヒドロフラン5m1に溶解したものを加え、3時間還流した。冰冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、沈殿物を無水硫酸ナトリウムとともに滤去した。母液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて、精製し、無色油状物として2, 6-ジターシャリーブチル-3-メチル-4-プロピルオキシフェノールを150mg得た。

【0133】Mass 278 (M⁺)

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)
 δ ppm 1. 06 (t, 3H, J=6Hz), 1. 45 (s, 9H), 1. 61 (s, 9H), 1. 80 (m, 2H), 2. 38 (s, 3H), 3. 85 (t, 2H, J=6Hz), 4. 90 (s, 1H), 6. 75 (s, 1H)

【0134】

【実施例16】1-アセトキシ-4-アリルオキシ-2, 6-ジターシャリーブチル-3-メチルベンゼンと1, 3-ビス(4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-メチルフェノキシ)プロパンの合成
水素化ナトリウム110mgをN, N-ジメチルホルムアミド5m1に懸濁し、4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-メチルフェノール0. 6gをN, N-ジメチルホルムアミド5m1に溶解したものを、0℃にて滴下する。30分後、1, 3-ジプロモブロパン0. 36m1を一気に加えて2時間攪拌する。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出する。抽出液は、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。残留物をN, N-ジメチルホルムアミド5m1に溶解し、前述のごとく調製(4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-メチルフェノール0. 4g、水素化ナトリウム86mg、N, N-ジメチルホルムアミド5m1)した溶液に加える。0℃から室温に戻して2時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、以下前述のように処理し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製した。最初のフラクションより1-アセトキシ-4-アリルオキシ-2, 6-ジターシャリーブチル-3-メチルベンゼンを370mg得た。次のフラクションより1, 3-ビス(4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-メチルフェノキシ)プロパンを200mg得た。

【0135】1-アセトキシ-4-アリルオキシ-2, 6-ジターシャリーブチル-3-メチルベンゼン

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1. 30 (s, 9H), 1. 42 (s, 9H), 2. 25 (s, 3H), 2. 35 (s, 3H), 4. 44 (m, 2H), 5. 0-5. 5 (m, 2H), 5. 83-6. 43 (m, 1H), 6. 72 (s, 1H)

【0136】1, 3-ビス(4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-メチルフェノキシ)プロパン

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1. 32 (s, 18H), 1. 37 (s, 18H), 1. 85 (m, 2H), 2. 25 (s, 6H), 2. 33 (s, 6H), 4. 12 (m, 4H), 6. 76 (s, 2H)

【0137】

【実施例17】4-アリルオキシ-2, 6-ジターシャリーブチル-3-メチルフェノール(化合物v)の合成
20 1-アセトキシ-4-アリルオキシ-2, 6-ジターシャリーブチル-3-メチルベンゼンを実施例15と同様に処理して、4-アリルオキシ-2, 6-ジターシャリーブチル-3-メチルフェノールを淡黄色油状物として定量的に得た。

【0138】Mass 276 (M⁺)

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1. 39 (s, 9H), 1. 58 (s, 9H), 2. 33 (s, 3H), 4. 84 (s, 1H), 4. 35 (m, 2H), 5. 0-5. 5 (m, 2H), 5. 7-6. 3 (m, 1H), 6. 64 (s, 1H)

【0139】

【実施例18】1, 3-ビス(3, 5-ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシ-2-メチルフェノキシ)プロパン(化合物w)の合成
1, 3-ビス(4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-メチルフェノキシ)プロパンを実施例15と同様に処理し、1, 3-ビス(3, 5-ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシ-2-メチルフェノキシ)プロパンを無色結晶として、76%の収率で得た。

【0140】Mass 512 (M⁺)

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1. 42 (s, 18H), 1. 60 (s, 18H), 2. 15-2. 4 (m, 2H), 2. 35 (s, 6H), 4. 06 (t, 4H, J=6Hz), 4. 90 (s, 2H), 6. 72 (s, 2H)

融点 120. 4℃

【0141】

【実施例19】3-アセトキシ-2, 4-ジターシャリーブチル-6-ヒドロキシ-5-メチルベンズアルデヒドの合成

59

4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-メチルフェノールを参考例13、14、実施例11と同様の方法で処理し3-アセトキシ-2, 4-ジターシャリーブチル-6-ヒドロキシ-5-メチルベンズアルデヒドを総収率7%で淡黄色結晶として得た。

【0142】Mass 292 (M⁺)

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.44 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 10.54 (s, 1H), 12.66 (s, 1H)

【0143】

【参考例19】4-ターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾフランの合成

5-ペンジルオキシ-4-ターシャリーブチル-2-ホルミルベンゾフラン700mg (2.3mmol) を酢酸30mlに溶かし、10%パラジウムカーボン700mgを加え、水素雰囲気下(5気圧)8時間攪拌した。パラジウムカーボンを濾別後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチルの4:1の混合溶媒で溶出したところ、淡黄色微粒状結晶として4-ターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾフランが320mg (収率6.8%) 得られた。

【0144】融点 49.9℃

Mass 204 (M⁺)、189

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.48 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 4.87 (s, 1H), 6.43 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.60 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, J=8.8Hz)

【0145】

【実施例20】4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾフラン(化合物s)の合成
4-ターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾフラン250mg (1.2mmol) とターシャリーブチルアルコール500mg (6.0mmol) のクロロホルム溶液に、氷冷下メタンスルホン酸1.2mlを滴下した。0℃にて15分攪拌した後、氷水中に注いだ。混合液を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン)にて精製したところ、淡黄色油状物質として4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾフランが35mg得られた。

【0146】Mass 260 (M⁺)、245, 57

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.46 (s, 9H), 1.61 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 5.07 (s, 1H), 50

60

6.63 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3651, 2964

【0147】

【参考例20】4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-(1'-ヒドロキシ-2', 6', 10', 14'-テトラメチルベンタデシル) フェノールの合成

窒素雰囲気下、マグネシウム0.25g (10.2mg atom) に2-ブロモ-6, 10, 14-トリメチルベンタデカン3.4g (10.2mmol) のテトラヒドロフラン5ml溶液を加え、グリニアール試薬を調製した。ここに5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-ヒドロキシベンズアルデヒド1.0g (3.4mmol) のテトラヒドロフラン5ml溶液を滴下した。室温で30分攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー (10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン) にて精製したところ、無色油状物質として4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-(1'-ヒドロキシ-2', 6', 10', 14'-テトラメチルベンタデシル) フェノールが0.11g (収率6%) 得られた。

【0148】Mass 486 (M⁺)、57

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 0.85 (d, 15H), 1.02-1.95 (m, 22H), 1.27 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.95 (d, 1H, J=3.4Hz), 5.08 (dd, 1H, J=3.4Hz, J=9.6Hz), 6.73 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)

【0149】

【実施例21】4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4', 8', 12'-トリメチルトリデシル)-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成

4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-(1'-ヒドロキシ-2', 6', 10', 14'-テトラメチルベンタデシル) フェノール0.11g (0.2mmol) をジクロロメタン5mlに溶かし、窒素雰囲気下、BF₃ エーテラート0.2mlを滴下した。室温で1昼夜攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をテトラヒドロフラン3mlに溶かし、窒素雰囲気下リチウムアルミニウムヒドリド10mgをテトラヒドロフラン2mlに懸濁させた溶液に滴下した。2時間還流した後、室温に戻し水を滴下し、1N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカ

61

ゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン) にて精製したところ、無色油状物質として 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4', 8', 12' -トリメチルトリデシル)-2, 3-ジヒドロベンゾフランが 5.4 mg (收率 5.6%) 得られた。

【0150】

Mass 486 (M^+) , 471, 149, 57
¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)
 δ ppm 0.83-0.88 (m, 12H), 1.08-1.64 (m, 18H), 1.36 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.14 (d, 1H, J=15.7 Hz), 3.27 (d, 1H, J=15.7 Hz), 4.68 (s, 1H), 6.63 (s, 1H)
IR (cm⁻¹) 3656, 2956

【0151】

【参考例 21】4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-(2, 2-ジイソアミル-1-ヒドロキシエチル) フェノールの合成

窒素雰囲気下、5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-ヒドロキシベンズアルデヒド 24.3 g および 5-ブロモ-2, 8-ジメチルノナン 47.0 g のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液に氷冷下リチウム 2.8 g を加え一晩攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、飽和塩化アンモニウム水溶液で中和後ジエチルエーテルで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル含有 n-ヘキサン) にて精製し、4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-(2, 2-ジイソアミル-1-ヒドロキシエチル) フェノールを無色油状物として 17.0 g (收率 46%) 得た。

【0152】¹H NMR (60 MHz, CDCl₃)
 δ ppm: 0.80-1.81 (m, 11H), 0.87 (d, 12H), 1.25 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 3.51 (br, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)
Mass : 448 (M^+)

【0153】

【実施例 22】5-アセトキシ-2, 2-ジイソアミル-4, 6-ジターシャリーブチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成

窒素雰囲気下、4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-(2, 2-ジイソアミル-1-ヒドロキシエチル) フェノール 17.0 g のジクロロメタン 200 ml 溶液に BF₃ エーテラート 4.7 ml を氷冷下滴下した。室温で一晩攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離後水層をジクロロメタンで抽出した。合わせて抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無

62

水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し 5-アセトキシ-2, 2-ジイソアミル-4, 6-ジターシャリーブチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランを無色油状物として 15.5 g (收率 9.5%) 得た。

【0154】¹H NMR (60 MHz, CDCl₃)
 δ ppm: 0.87 (d, 12H), 1.04-1.93 (m, 10H), 1.28 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 6.67 (s, 1H)
IR (cm⁻¹) : 2956, 1764
Mass : 430 (M^+)

【0155】

【実施例 23】2, 2-ジイソアミル-4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 z) の合成

窒素雰囲気下、リチウムアルミニウムヒドリド 1.90 g をテトラヒドロフラン 200 ml に懸濁させた溶液に 5-アセトキシ-2, 2-ジイソアミル-4, 6-ジターシャリーブチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン 1

20 7.4 g のテトラヒドロフラン 60 ml 溶液を氷冷下滴下した。一晩加熱還流した後、室温に戻し水、飽和塩化アンモニウム水溶液の順に加え、生成した不溶物をセライトで濾過した。濾液をジエチルエーテルで抽出し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン) にて精製し、2, 2-ジイソアミル-4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフランを無色油状物として 9.0 g (收率 57%) 得た。

【0156】

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)
 δ ppm: 0.89 (d, 12H), 1.19-1.69 (m, 10H), 1.41 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.17 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 6.62 (s, 1H)
IR (cm⁻¹) : 3652, 2956
Mass : 388 (M^+)

【0157】

【実施例 24】4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成

1) 4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-(2-ブロペニル) アニソールの合成

4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-(2-ブロペニル) フェノール 30 g と炭酸カリウム 13.8 g を 300 ml のアセトンに溶かしヨウ化メチル 28 g を加え一昼夜還流した。冷後、反応液を減圧下濃縮しこれに水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチルを含有する n-ヘキサン) にて精製したと

63

ころ、4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-(2-プロペニル)アニソールが31g, 定量的に得られた。

【0158】

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ ppm: 1. 34 (s, 9H), 1. 43 (s, 9H), 2. 30 (s, 3H), 3. 63 - 3. 68 (m, 2H), 3. 78 (s, 3H), 4. 88 - 5. 02 (m, 2H), 5. 89 - 6. 02 (m, 1H), 6. 83 (s, 1H)

Mass : 318 (M⁺)

【0159】 2) 4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-ホルミルメチルアニソールの合成

4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-(2-プロペニル)アニソール19gをテトラヒドロフラン:水(1:1)200mlに溶かし四酸化オスミウム0.12gと過ヨウ素酸ナトリウム26.9gを加え室温で48時間攪拌した。反応後、飽和チオ硫酸ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(25%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ、4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-ホルミルメチルアニソールが16g、収率83%で得られた。

【0160】

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm: 1. 36 (s, 9H), 1. 40 (s, 9H), 2. 30 (s, 3H), 3. 77 (s, 3H), 3. 87 (bs, 2H), 6. 89 (s, 1H), 9. 63 (bs, 1H)

Mass : 320 (M⁺)

【0161】 3) 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチルベンゾフランの合成

4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-ホルミルメチルアニソール16gをジクロルメタン100mlに溶かし、氷冷下ヨウ化トリメチルシラン7.1mlを滴下した。室温で1時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ、5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチルベンゾフランが白色の固体として14.3g、定量的に得られた。

【0162】

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ ppm: 1. 39 (s, 9H), 1. 51 (s, 9H), 2. 35 (s, 3H), 6. 98 (d, 1H, J = 2. 3Hz), 7. 46 (s, 1H), 7. 55

(33)

64

(d, 1H, J = 2. 3Hz)

Mass : 288 (M⁺)

融点: 87. 7°C

【0163】 4) 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシベンゾフラン(化合物r)の合成

空素雰囲気下リチウムアルミニウムヒドリド1. 31gをテトラヒドロフラン150mlに懸濁させた溶液に、氷冷下5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチルベンゾフラン10gのテトラヒドロフラン100ml溶液を滴下した。3時間加熱還流した後、室温に戻し水を滴下し10%塩酸水100mlを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ、4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシベンゾフランが8. 3g、収率9.8%で得られた。

【0164】 5) 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成
(化合物a)

20 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシベンゾフラン6. 0gを酢酸50mlに溶かし、10%バラジウムカーボン5. 0gを加え水素圧4気圧で15分攪拌した。バラジウムカーボンを濾別後、濾液を減圧下濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ、4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフランが無色微粒状結晶として4. 4g、収率7.3%で得られた。

【0165】

30 【実施例25】 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-オクチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成

1) 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-ホルミルベンゾフランの合成
氷冷下N, N-ジメチルホルムアミド0. 4gにオキシ塩化リン1. 1gを滴下し、続いて5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチルベンゾフラン1. 0gのN, N-ジメチルホルムアミド2ml溶液を滴下した。室温で20分間攪拌した後、80°Cで75分間加熱攪拌

40 した。冷却後、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ、5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-ホルミルベンゾフランが無色微粒状結晶として0. 95g、収率8.6%で得られた。

【0166】

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm: 1. 40 (s, 9H), 1. 54 (s, 9H), 2. 37 (s, 3H), 7. 57 (s, 1H),

65

66

7. 83 (s, 1H), 9. 88 (s, 1H)

Mass : 316 (M⁺)

融点: 159. 9℃

【0167】 2) 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-(1-オクテニル)ベンゾフランの合成

窒素雰囲気下, n-ヘプチルトリフェニルホスホニウムブロミド4. 2gのテトラヒドロフラン30mL溶液に1. 6M n-ブチルリチウムのペタン溶液6. 0mLを滴下した。室温で90分攪拌した後, 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-ホルミルベンゾフラン2. 54gのテトラヒドロフラン20mL溶液を滴下した。次いで1時間加熱還流し冷後飽和塩化アンモニウム水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水, 鮑和食塩水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ, 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-(1-オクテニル)ベンゾフランが無色油状物として3. 1g, 収率97%で得られた。

【0168】

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0. 88 (t, 3H), 1. 15-1. 54 (m, 8H), 1. 37 (s, 9H), 1. 48 (s, 9H), 2. 31 (s, 3H), 2. 51 (m, 2H), 6. 10 (m, 1H), 6. 27 (m, 1H), 6. 27 (m, 1H), 6. 67 (s, 1H), 7. 33 (s, 1H)

Mass : 398 (M⁺)

【0169】 3) 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-オクチルベンゾフランの合成
5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-(1-オクテニル)ベンゾフラン3. 1gを10%酢酸を含む酢酸エチル50mLに溶かし, 10%パラジウムカーボン0. 3gを加え水素雰囲気下3時間攪拌した。パラジウムカーボンを濾別後, 濾液を減圧下濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ, 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-オクチルベンゾフランが無色油状物として2. 95g, 収率96%で得られた。

【0170】

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0. 88 (t, 3H), 1. 17-1. 57 (m, 12H), 1. 35 (s, 9H), 1. 47 (s, 9H), 2. 29 (s, 3H), 2. 70 (t, 2H, J=7. 0Hz), 6. 56 (s, 1H), 7. 35 (s, 1H)

Mass : 400 (M⁺)

【0171】 4) 4, 6-ジターシャリーブチル-5-

10

ヒドロキシ-2-オクチルベンゾフランの合成

窒素雰囲気下リチウムアルミニウムヒドリド0. 26gをテトラヒドロフラン50mLに懸濁させた溶液に, 氷冷下5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-オクチルベンゾフラン2. 7gのテトラヒドロフラン20mL溶液を滴下した。3時間加熱還流した後, 室温に戻し水を滴下し10%塩酸水50mLを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し, 濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ, 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシベンゾフランが無色油状物として2. 2g, 収率92%で得られた。

【0172】

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0. 88 (t, 3H), 1. 20-1. 53 (m, 12H), 1. 45 (s, 9H), 1. 61 (s, 9H), 2. 67 (t, 2H, J=7. 0Hz), 5. 03 (s, 1H), 6. 58 (s, 1H), 7. 21 (s, 1H)

Mass : 358 (M⁺)IR (cm⁻¹): 3384, 2928

【0173】 5) 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-オクチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成 (化合物g)

4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-オクチルベンゾフラン2. 2gにトリエチルシラン17. 4mL加え, 氷冷下トリフルオロ酢酸8. 7mLを滴下した。0℃で1時間攪拌した後, 氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン)にて精製したところ, 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-オクチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランが0. 6g, 収率27%で得られた。

【0174】

【参考例22】 4-アセトキシ-2-アセトニル-3, 5-ジターシャリーブチルアニソールの合成

酸素雰囲気下, N, N-ジメチルホルムアミド: 水

(7: 1) 88mLの溶媒に塩化パラジウム2. 96g, 塩化銅16. 5gを加え室温で1時間攪拌した。次いで4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-(2-プロペニル)フェノール53. 2gのN, N-ジメチルホルムアミド: 水(7: 1) 48mL溶液を加え室温で48時間攪拌した。反応後これに水を加え, 酢酸エチルで抽出, 有機層を水, 鮑和食塩水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(25%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ, 4-アセトキシ-2-アセトニル-3, 5-ジターシャリーブチルアニ

40

50

ソールが無色微粒状結晶として33g、収率59%で得られた。

【0175】

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)
 δ ppm: 1.34 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (d, 1H, J=17.8Hz), 4.02 (d, 1H, J=17.8Hz), 6.83 (s, 1H)
Mass: 334 (M⁺)

融点: 133.2°C

【0176】

【参考例23】4-アセトキシ-2-[4-(1,3-ジオキサ-2-シクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-メチルブチル]-3,5-ジターシャリーブチルアニソールの合成

窒素雰囲気下、マグネシウム6.6gに2-(2-ブロモエチル)-1,3-ジオキサン50gのテトラヒドロフラン200ml溶液を加えグリニアール試薬を調整した。ここに4-アセトキシ-2-アセトニル-3,5-ジターシャリーブチルアニソールのテトラヒドロフラン200ml溶液を滴下した。室温で3時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(33%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ、4-アセトキシ-2-[4-(1,3-ジオキサ-2-シクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-メチルブチル]-3,5-ジターシャリーブチルアニソールが無色油状物として27.9g、収率69%で得られた。

【0177】

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)
 δ ppm: 1.33 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.52-1.89 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.73-3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H) 4.06-4.15 (m, 3H), 4.56 (t, 1H), 6.82 (s, 1H)
Mass: 436 (M⁺)

【0178】

【実施例26】5-アセトキシ-2-[2-(1,3-ジオキサ-2-シクロペンチル)エチル]-4,6-ジターシャリーブチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

4-アセトキシ-2-[4-(1,3-ジオキサ-2-シクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-メチルブチル]-3,5-ジターシャリーブチルアニソール27.9gをジクロルメタン200mlに溶かし、氷冷下ヨウ化トリメチルシラン12.8mlを滴下した。室温で5

分間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(25%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ、5-アセトキシ-2-[2-(1,3-ジオキサ-2-シクロペンチル)エチル]-4,6-ジターシャリーブチル-2,3-ジヒドロベンゾフランが無色油状物として17.3g、収率67%で得られた。

10 【0179】

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)
 δ ppm: 1.29 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.69-1.83 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.06-3.33 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 4.51-4.56 (m, 1H), 6.70 (s, 1H)
Mass: 404 (M⁺)

【0180】

20 【実施例27】5-アセトキシ-4,6-ジターシャリーブチル-2-(2-ホルミルエチル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

5-アセトキシ-2-[2-(1,3-ジオキサ-2-シクロペンチル)エチル]-4,6-ジターシャリーブチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン17.3gを80%酢酸150mlに溶かし、1時間加熱還流した。冷後、減圧下酢酸を溜去し水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(25%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ、5-アセトキシ-4,6-ジターシャリーブチル-2-(2-ホルミルエチル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランが無色油状物として15.53g、定量的に得られた。

30 【0181】

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)
 δ ppm: 1.30 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.91-2.12 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.59 (q, 2H), 3.13-3.32 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)
Mass: 360 (M⁺)

【0182】

40 【実施例28】5-アセトキシ-4,6-ジターシャリーブチル-2-(4-エトキシカルボニル-4-メチル-3(E)-ブテニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

5-アセトキシ-4,6-ジターシャリーブチル-2-(2-ホルミルエチル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン15.5gとエチル2-(トリフェニル

ホスホラニリデン) プロピオネート 32.4 g をベンゼン 250 ml に溶かし、1 時間加熱還流した。冷後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー (10%ジエチルエーテルを含有する n-ヘキサン) にて精製したところ、Z 体を 27% 含む混合物 2.4 g と 5-アセトキシ-4,6-ジターシャリープチル-2-(4-エトキシカルボニル)-4-メチル-3(E)-ペンテニル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランが無色油状物として 13.2 g 得られた。

【0183】

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)
δ ppm: 1.28 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.30 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.74-1.88 (m, 2H), 1.81 (d, 3H), 2.21-2.36 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.11-3.34 (m, 2H), 4.18 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 6.73 (s, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H)

Mass : 444 (M⁺)

【0184】

【実施例 29】 5-アセトキシ-4,6-ジターシャリープチル-2-(5-ヒドロキシ-4-メチル-3(E)-ペンテニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

5-アセトキシ-4,6-ジターシャリープチル-2-(4-エトキシカルボニル)-4-メチル-3(E)-ペンテニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン 13.2 g をベンゼン 250 ml に溶かし、冰浴下 1 M ジイソブチルアルミニウムヒドリドのテトラヒドロフラン溶液 60 ml を滴下した。1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー (33%酢酸エチルを含有する n-ヘキサン) にて精製したところ、5-アセトキシ-4,6-ジターシャリープチル-2-(5-ヒドロキシ-4-メチル-3(E)-ペンテニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランが無色油状物として 3.9 g、収率 33% で得られた。また 4,6-ジターシャリープチル-5-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-4-メチル-3(E)-ペンテニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランが無色油状物として 4.2 g、収率 39% で得られた。

【0185】 5-アセトキシ-4,6-ジターシャリープチル-2-(5-ヒドロキシ-4-メチル-3(E)-ペンテニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)
δ ppm: 1.30 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.64 (d, 3H), 1.68-1.80 (m, 2H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.08-3.34 (m, 2H), 3.97 (bs, 2H), 5.41 (m, 1H), 6.73 (s, 1H)

Mass : 402 (M⁺)

【0186】 4,6-ジターシャリープチル-5-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-4-メチル-3(E)-ペンテニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)
δ ppm: 1.39 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.65 (s, 3H), 1.69-1.76 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 3.17 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 3.30 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 3.98 (bs, 2H), 4.70 (s, 1H), 5.42 (m, 1H), 6.63 (s, 1H)

Mass : 360 (M⁺)

IR (cm⁻¹) : 3648, 3440, 2964

【0187】

【実施例 30】 5-アセトキシ-2-(5-クロロ-4-メチル-3(E)-ペンテニル)-4,6-ジターシャリープチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

N-クロロサクシンimid 150 mg をジクロルメタン 4 ml に懸濁させ -5°C でジメチルスルフィド 0.1 ml を滴下し 1.5 分間攪拌した。次いで 5-アセトキシ-4,6-ジターシャリープチル-2-(5-ヒドロキシ-4-メチル-3(E)-ペンテニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン 0.4 g のジクロルメタン 1 ml 溶液を滴下し、-5°C で 90 分間攪拌した。反応後、減圧下ジクロルメタンを溜去し、濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー (25%酢酸エチルを含有する n-ヘキサン) にて精製したところ、5-アセトキシ-2-(5-クロロ-4-メチル-3(E)-ペンテニル)-4,6-ジターシャリープチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランが無色油状物として 0.3 g、収率 70% で得られた。

【0188】

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)
δ ppm: 1.30 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.72 (d, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.15-3.34 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.73 (s, 1H)

Mass : 422 (m+2), 420 (M⁺)

【0189】

【実施例31】5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-メチル-2-(6-p-トルエンスルホニル-4, 8, 12-トリメチル-トリデカ-3(E), 7(E), 11-トリエニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成

常法より合成した3, 7-ジメチル-1-(p-トルエンスルホニル) - 2 (E), 6-オクタジエン0. 26 gをテトラヒドロフラン:ヘキサメチルホスホリックトリアミド(4:1) 2 m l に溶かし-78℃で1. 6 M

n-ブチルリチウムのペンタン溶液0. 55 m l を滴下し, 2時間攪拌した。次いで-78℃にて5-アセトキシ-2-(5-クロロ-4-メチル-3(E)-ペニテニル)-4, 6-ジターシャリーブチル-2-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン0. 3 gのテトラヒドロフラン1 m l 溶液を滴下し4時間攪拌した。反応後, 鮫塩化アンモニウム水を加え酢酸エチルで抽出し, 有機層を水, 鮫食塩水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(25%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ, 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-メチル-2-(6-p-トルエンスルホニル-4, 8, 12-トリメチル-トリデカ-3(E), 7(E), 11-トリエニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフランが無色油状物として0. 26 g, 収率55%で得られた。

【0190】

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ ppm: 1. 21 (s, 3H), 1. 29 (s, 9H), 1. 36 (s, 9H), 1. 39 (s, 3H), 1. 47 (m, 4H), 1. 52 (s, 3H), 1. 58 (s, 3H), 1. 67 (s, 3H), 1. 93-2. 12 (m, 4H), 2. 22 (d, 1H), 2. 29 (s, 3H), 2. 42 (s, 3H), 2. 85 (d, 1H), 3. 17 (m, 2H), 3. 87 (m, 1H), 4. 88 (d, 1H), 5. 02 (m, 1H), 5. 15 (m, 1H), 6. 71 (s, 1H), 7. 29 (d, 2H, J=7. 26Hz), 7. 71 (d, 2H, J=7. 26Hz)

Mass : 676 (M⁺)

【0191】

【実施例32】5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-メチル-2-(4, 8, 12-トリメチル-トリデカ-3(E), 7(E), 11-トリエニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成

窒素雰囲気下, 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-メチル-2-(6-p-トルエンスルホニル-4, 8, 12-トリメチル-トリデカ-3(E), 7(E), 11-トリエニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン0. 26 gをテトラヒドロフラン2 m

lに溶かし, 0℃にて常法より合成した塩化パラジウム[1. 4-ビス(ジフェニルホスホノ)ブタン]錯体2. 3 mgを加え, 次いで1Mリチウムトリエチルボロヒドリドのテトラヒドロフラン溶液0. 76 m l を滴下し, -20℃で一夜攪拌した。反応後, 鮫塩化アンモニウム水を加え酢酸エチルで抽出し, 有機層を水, 鮫食塩水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチルを含有するn-ヘキサン)にて精製したところ, 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-メチル-2-(4, 8, 12-トリメチル-トリデカ-3(E), 7(E), 11-トリエニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン無色油状物として0. 11 g,

收率55%で得られた。

【0192】

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ ppm: 1. 30 (s, 9H), 1. 37 (s, 12H), 1. 43 (s, 3H), 1. 59 (s, 6H), 1. 67 (s, 3H), 1. 98-2. 11 (m, 12H), 2. 29 (s, 3H), 3. 07-3. 35 (m, 2H), 5. 10 (m, 3H), 6. 73 (s, 1H)

Mass : 522 (M⁺)

【0193】

【実施例33】4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4, 8, 12-トリメチル-トリデカ-3(E), 7(E), 11-トリエニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン(化合物α)の合成

窒素雰囲気下リチウムアルミニウムヒドリド8 mgをテトラヒドロフラン3 m l に懸濁させた溶液に, 冰冷下5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-メチル-2-(4, 8, 12-トリメチル-トリデカ-3(E), 7(E), 11-トリエニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン0. 11 gのテトラヒドロフラン2 m l 溶液を滴下した。3時間加熱還流した後, 室温に戻し水を滴下し10%塩酸水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し, 濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン)にて精製したところ, 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4, 8, 12-トリメチル-トリデカ-3(E), 7(E), 11-トリエニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフランが無色油状物として70 mg, 収率6. 9%で得られた。

【0194】

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ ppm: 1. 38 (s, 3H), 1. 41 (s, 9H), 1. 43 (s, 3H), 1. 49 (s, 9H), 1. 59 (s, 6H), 1. 67 (s, 3H), 1. 90-2. 14 (m, 12H), 3. 15 (d, 1H, J

73

74

= 1 5. 7 H z) , 3. 3 1 (d, 1 H, J = 1 5. 7 H z) , 4. 6 8 (s, 1 H) , 5. 1 0 (m, 3 H) , 6. 6 3 (s, 1 H)

Mass : 4 8 0 (M⁺)
IR (cm⁻¹) : 3 6 4 8, 2 9 6 4

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/35	7431-4C		
	31/38	ADN	7431-4C	
	31/435		7431-4C	
C 0 7 C	69/157		9279-4H	
C 0 7 D	307/82			
	309/06		9360-4C	
	335/02			

(72)発明者 進士 修
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外
製薬株式会社内

(72)発明者 大場 康博
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外
製薬株式会社内